

**Klinisch-experimentelle Untersuchungen
über das pharmakodynamische Wirkungsspektrum
sympathikomimetischer Substanzen
unter besonderer Berücksichtigung der Blutströmung**

von
Hans-Peter Heynen
aus Erlangen

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof.Dr.med.N.Henning

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über das pharmakodynamische
Wirkungsspektrum sympathikomimetischer Substanzen unter besonderer
Berücksichtigung der Blutströmung.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen

Vorgelegt von

Hans-Peter Heynen

aus Erlangen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg.



Dekan: Prof. Dr.med. G. Hegemann
Referent: Prof. Dr.med. N. Henning
Tag der mündl. Prüfung: 30.7.1962

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof.Dr.med.N.Henning für die Übernahme des Referates zu danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.med.K.Bachmann für die Überlassung des Themas.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0102

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über das hämodynamische Wirkungsspektrum sympathikomimetischer Pharmaka unter besonderer Berücksichtigung der Blutströmung.

Die Entdeckung und synthetische Darstellung biogener Amine (1, 18, 26, 51, 66, 69, 70) und ihrer Derivate muß als wesentlicher Fortschritt in der Pharmakotherapie von Kreislauferkrankungen gewertet werden. Sympathikomimetika sind entsprechend ihrer pharmakodynamischen Wirkung auf den arteriellen Blutdruck und das Herzzeitvolumen bei allen abnormen Regelungsvorgängen des Kreislaufs indiziert, die mit Hypotonie und Hypovolumämie im Hochdrucksystem einhergehen.

Wegen der im akuten Versuch raschen und signifikanten hämodynamischen Änderungen sind diese Substanzen Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Untersuchungen geworden, die sich über die Grenzen pharmakodynamischer Analysen hinaus vielfach pathophysiologischen Problemstellungen zuwandten (REIN (56), WOLLHEIM (74, 75)). Es ist erstaunlich, daß neben eingehenden kreislaufanalytischen Untersuchungen über den arteriellen Blutdruck (5,6,10,13,20, 25,35,39,41,44,48,49,53,56,60,63,67,71,76), das Schlag- und Minutenvolumen (5,10,12,13,19,22,35,36,42,44,50,53,58,59, 61,63,68,76), die zirkulierende Blutmenge (17,31,33,50,63, 64), den peripheren Widerstand (12,13,30,35,39,41,43,63,76, 77), die direkte Herzwirkung (6,8,11,28,41,44, 54,55,57,62, 71,72,77), den Lungenkreislauf (23,27,63) und über andere hämodynamische Daten der Einfluß von Sympathikomimetika auf die Blutströmung im arteriellen und venösen Kreislauf nur diskutiert, nicht aber klinisch experimentell analysiert worden ist. Die Indikationen, die sich auf Grund dieser hämodynamischen Studien für die Anwendung sympathikomimetischer Substanzen bei abnormen Regelungsvorgängen des Kreislaufs ergaben, ließen die theoretisch unterstellten pharmakodynamischen Auswirkungen auf die Blutströmung als einen hämodynamisch bedeutsamen Parameter unberücksichtigt. Die Erklärung für diese Situation dürfte vorwiegend in

technischen Schwierigkeiten zu suchen sein. Ein routinemäßig anwendbares Verfahren zur Registrierung der Blutströmung und ihrer Änderung im pharmakodynamischen Versuch hat bisher in die Klinik keinen Eingang gefunden. Kreislaufzeitbestimmungen mit subjektiv faßbaren Indikatoren wie Decholin (WINTERNITZ u. Mitarb. (73)), Äther (HITZIG (32)), Saccharin (FISCHBERG u. Mitarb. (24)) u.a. sollten, abgesehen von der Subjektivität der Methode, nur noch der kardialen Funktionsdiagnostik dienen. Eine Aussage über die Strömungsverhältnisse im peripheren Kreislauf durch herznah registrierte, subjektiv wahrzunehmende Indikatoren ist nicht möglich, da zwischen herzfern objektiv und herznah subjektiv ermittelten Kreislaufzeiten keine Korrelationen bestehen (BACHMANN (3)). Aus diesem Grunde halten wir die Ergebnisse pharmakodynamischer Untersuchungen, die aus dem Verhalten subjektiver Kreislaufzeiten die arterielle Blutströmung beurteilen, für die Beantwortung unserer Fragestellung als ungeeignet.

Vor kurzem veröffentlichte photometrische Herz- und Kreislaufuntersuchungen, bei denen in Erweiterung der von KRAMER (37) und MATTHES (40) angegebenen Methode kardiale Funktionszeiten und Kreislaufzeiten nach peripherer Farbstoffinjektion und im Apnoeversuch synchron registriert worden waren, ergaben, daß "Kreislaufregulationsstörungen" im allgemeinen und die hypotone Dysregulation im besonderen in der Regel mit einer arteriellen Hypozirkulation einhergehen (BACHMANN (3)). Da gerade diese abnormen Regelungsvorgänge von Druck und Volumen mit der ihnen eigenen und vor allem im Jugendalter schon manifesten vielgestaltigen Beschwerdesymptomatologie das Hauptindikationsgebiet der Sympathikomimetika darstellen, ergab sich die für uns therapeutisch wichtige Frage, ob und in welcher Weise diese kreislaufwirksamen Pharmaka die arterielle Blutströmung beeinflussen. Photoelektrische Meßmethoden erschienen uns hierbei besonders geeignet, um an Herz- und Kreislaufgesunden, Herzkranken und Patienten mit Kreislaufregulationsstörungen das Verhalten der arteriellen Blutströmung im

pharmakodynamischen Versuch möglichst rückwirkungsfrei analysieren zu können. Dieses methodische Vorgehen ließ eine Erweiterung unserer Kenntnisse über das Wirkungsspektrum sympathikomimetischer Substanzen mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen erwarten.

Krankengut und Methodik.

Für die Beurteilung der pharmakodynamischen Beeinflussung des Kreislaufs durch Sympathikomimetika stehen photometrische und sphygmographische Untersuchungen an 65 Probanden zur Verfügung (37 Männer, 28 Frauen), die sich klinisch wie folgt gruppieren: 35 Herz- und Kreislaufgesunde, 10 Herzgesunde mit Kreislaufregulationsstörungen, 8 Hypertonien, 9 kompensierte und 3 dekomensierte Herzranke.

Der kardiovaskulären Diagnostik liegen folgende spezielle Untersuchungen zugrunde:

Elektrokardiogramm mit 12 Standardableitungen,
Phonokardiogramm (Abstimmung 145 u. 250 Hz),
Physikalische Kreislaufanalyse nach BRÖMSER-RANKE (15),
Herzkontraktionsphasen nach BLUMBERGER (7) und
HOLLDACK (34),
Photometrische Bestimmung objektiver kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten im Apnoeversuch und nach peripherer Farbstoffinjektion (KRAMER (37), MATTHES (40), BACHMANN (3)).

Der Untersuchungsgang war wie folgt:

Nach Horizontallagerung des Probanden auf den Untersuchungstisch und anschließender Ruheperiode von 10 Minuten erfolgte die Registrierung des Elektrokardiogramms und des Phonokardiogramms mit dem EKG Gerät der Fa. Hellige Multi-Cardiotest Typ 9900/5 bei einer Filmgeschwindigkeit von 100 und 50 mm/sec. Im Anschluß daran wurden die Pulskurven der Arteria carotis und der Arteria femoralis (Infratonabnehmer nach BOUCKE und BRECHT (14)), die Ableitung II des EKG und das Phonokardiogramm synchron registriert. Unter

Verwendung des indirekt nach KOROTKOFF gemessenen arteriellen Blutdrucks und des aus der Tabelle nach SUTER entnommenen Aortenquerschnitts konnten nach BRÖMSER-RANKE (15) das Schlag- und Minutenvolumen, der periphere Widerstand, die Volumelastizität und die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden. Aus den gleichen Kurven errechneten wir ferner die Anspannungszeit und Austreibungszeit nach BLUMBERGER (7). Die Anspannungszeit erfuhr eine weitere Differenzierung in Druckanstiegszeit und Umformungszeit (HOLLDACK (34)).

An die physikalische Kreislaufuntersuchung schloß sich die photometrische Bestimmung kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten an. Die Registrierung der Indikatorverdünnungskurven im Apnoeversuch und nach peripherer Farbstoffinjektion wurde mittels am Ohr, am Finger und an der Zehe befestigter Photozellen unter Verwendung je eines Atlas-Doppel- und Atlas-Universaloxymeters bei einer Papiergeschwindigkeit von 2 mm/sec über das durch hochohmige Galvanometer erweiterte oben genannte EKG-Gerät vorgenommen. Als Indikator injizierten wir 1 - 2 ccm einer 1%igen Methylenblau-Lösung in die V. cubitalis und bestimmten die Erscheinungszeiten am Ohr, am Finger und an der Zehe. Aus der am Ohr aufgenommenen Farbstoffverdünnungskurve ermittelten wir die Konzentrations-, die Verdünnungs- und die Passage-Zeit. Den Apnoekurven entnahmen wir die Lungen-Ohr-, die Lungen-Finger- und die Lungen-Zehen-Zeit und berechneten für die herznahe Registrierstelle am Ohr die Wiederaufsättigungszeit.

An diese unter Ruhebedingungen und am pharmakologisch uneinflußten Kreislauf vorgenommene Untersuchung schloß sich die Analyse eines der folgenden Sympathikomimetika an:

Sympatol	0,12	im
Veritol	0,022	im
Effortil	0,01	im
Arterenol	0,001	im.

Die Kontrolluntersuchungen nach Applikation dieser Pharmaka wurden in der Reihenfolge Farbstoffinjektion, Apnoeversuch, sphygmographische Kreislaufanalyse und EKG vorgenommen.

Zur besseren Dokumentation wurden in Einzelfällen für jedes Mittel Wirkungsanalysen mit Synchronregistrierung von arteriellem Blutdruck (A. femoralis), Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven vorgenommen. Hierbei konnten neben der Registrierung kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten durch Injektion des Farbstoffs in die A.femoralis und Abnahme der Indikatorverdünnungskurve an der Zehe die A.femoralis-Zehen-Zeit als Erscheinungszeit und mittlere Kreislaufzeit bestimmt, sowie die Passage-Zeit und mittlere Passage-Zeit ausgemessen werden.

Im einzelnen konnten durch den Untersuchungsgang vor und nach der Verabreichung eines der oben genannten Sympathikomimetika folgende Einzelgrößen ausgemessen oder berechnet werden:

A. Sphygmographie:

Arterieller Blutdruck	systolisch	Ps	mm Hg
	diastolisch	Pd	mm Hg
	Mitteldruck	Pm	mm Hg
	Amplitude	Ps-Pd	mm Hg
Herzfrequenz	Fr	Schl./Min.	
Schlagvolumen	Vs	ml	
Minutenvolumen	Vm	ml	
Peripherer Widerstand	W	dyn(s)/cm ⁵	
Volumelastizität	E'	dyn/cm ⁵	
Anspannungszeit	ASZ	Sigma	
Umformungszeit	UFZ	Sigma	
Druckanstiegszeit	DAZ	Sigma	
Austreibungszeit	ATZ	Sigma	

B. Photometrie:

Apnoeversuch:

Lungen-Ohr-Zeit	LOZ	sec
Wiederaufsättigungs-Zeit	AUZ	sec
Lungen-Finger-Zeit	LFZ	sec
Lungen-Zehen-Zeit	LZZ	sec

Farbstoffmethode:

Arm-Ohr-Zeit	AOZ	sec
Konzentrations-Zeit	KZ	sec
Verdünnungs-Zeit	VZ	sec
Passage-Zeit	PZ	sec
Arm-Finger-Zeit	AFZ	sec
Arm-Zehen-Zeit	AZZ	sec
A. femoralis-Zehen-Zeit (Erscheinungszeit)	aFZZ	sec
A. femoralis-Zehen-Zeit (mittlere Kreislaufzeit)	aFZZm	sec
Passage-Zeit	PZ	sec
mittlere Passage-Zeit	PZm	sec

Ergebnisse:

1. Sympatol: Hämodynamische Umstellungen nach 0,12 Sympatol im.

Die pharmakodynamische Wirkung von Sympatol konnte mittels physikalischer und photometrischer Kreislaufanalysen an 11 Herzgesunden und 4 Herzkranken (Fall 12-15 Tab.1) verfolgt werden. In den Fällen 2 und 4 der Tab.1 bestanden orthostatische Dysregulationen.

Das Maximum der pressorischen Wirkung von Sympatol war in der Mehrzahl der Fälle nach 20 bis 25 Minuten erreicht. Die im Wirkungsoptimum vorgenommenen physikalischen Kreislaufanalysen ließen die mittlere systolische Drucksteigerung (17%) und Vergrößerung der Blutdruckamplitude (25%) bei den 11 Herzgesunden auf die Zunahme der Förderleistung des linken Ventrikels zurückführen, welche für das Schlagvolumen 30% und für das Minutenvolumen 37% des Ausgangswertes betrug (Abb.2).

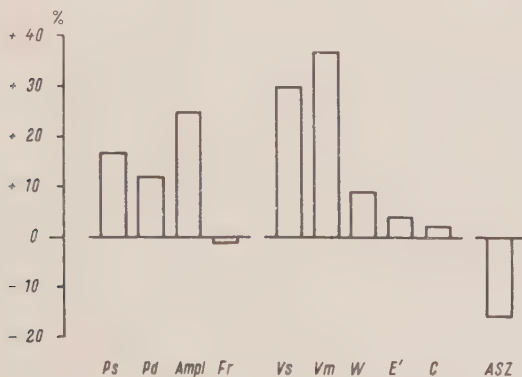


Abb. 2

Prozentuale Änderungen physikalischer Kreislaufgrößen nach im.-Injektion von 0,12 Sympatol bei 11 herzgesunden Probanden.

Der periphere Gesamtwiderstand stieg unter Sympatol um 9% an. diese hämodynamischen Umstellungen waren in der Mehrzahl der Fälle von einer allerdings nur geringen Abnahme der Pulsfrequenz begleitet. Die Abb.2 soll jedoch nicht über die hinsichtlich Ausmaß und Richtung sehr unterschiedlichen

Tab. 1

Sphygmographische und photoelektrische Meßergebnisse vor und nach
im. Injektion von 0,12 Sympatol bei 11 herzgesunden Probanden und
4 Herzkranken.

		RRs	RRd	Ampl	pm	Fr	ATZ	ASZ	UFZ	DAZ	Pwg	Vs	Vm	W	E
1.	J.U.	125 130	80 90	45 40	99 107	70 65	266 273	86 78	60 60	26 18	5,1 5,9	75 55	5250 3580	1510 2410	1090 1280
2.	M.H.	100 105	85 90	15 15	92 97	76 77	275 260	85 90	60 70	25 20	5,2 5,5	28 22	2120 1700	3460 4580	1200 1290
3.	T.H.	205 210	100 105	105 105	145 150	63 88	296 338	91 42	49 42	42 -	8,3 6,4	164 292	10300 25700	1120 495	1160 805
4.	R.G.	115 135	85 95	30 40	98 112	92 77	289 280	78 80	47 60	31 20	6,4 5,6	39 52	3590 4000	2180 2220	1620 1470
5.	E.M.	140 210	80 110	60 100	106 153	48 53	330 331	110 83	60 52	50 31	6,0 6,8	131 176	6410 9340	1340 1305	785 980
6.	A.H.	130 170	65 75	65 95	93 116	49 55	328 340	92 84	47 44	45 40	6,2 6,8	122 170	5960 9350	1240 990	910 1020
7.	W.A.	140 155	65 85	75 70	97 105	65 65	300 292	85 72	62 60	23 12	5,3 6,4	81 56	5260 3640	1470 2510	1680 2190
8.	S.L.	140 155	75 80	65 75	103 112	82 76	280 281	80 61	60 50	20 11	5,1 5,0	87 110	7140 8550	1150 1070	1430 1310
9.	G.H.	110 140	70 80	40 60	87 106	82 75	240 269	87 65	57 60	30 5	6,8 6,7	39 65	3200 4130	2170 1740	1900 1690
10.	S.A.	135 155	90 85	45 70	109 115	75 66	280 280	70 70	60 50	10 20	4,6 5,5	66 91	4960 6000	1760 1680	1270 1410
11.	G.O.	140 170	85 90	55 80	109 124	88 83	275 243	56 47	52 47	4 -	5,6 5,6	71 86	6240 7150	1390 1380	1510 1700
Mittel- werte		155 158	80 90	55 68	104 119	72 71	287 292	84 70	56 54	18 16	5,9 6,0	82 107	5494 7540	1704 1853	1323 1377
12.	W.P.	140 135	100 90	40 45	117 109	81 80	240 260	93 91	45 60	48 31	10,8 10,2	39 50	3160 4000	2960 2280	1860 1660
13.	P.M.	145 135	100 90	45 45	119 109	75 73	260 291	80 120	44 60	36 60	7,7 6,6	56 68	4900 5100	2320 1750	1440 1200
14.	V.R.	145 145	95 95	50 50	117 117	75 61	276 301	81 91	47 66	34 25	6,8 6,0	74 94	5550 5740	1680 1640	1250 965
15.	S.F.	150 180	110 150	40 30	127 163	80 78	250 276	117 92	80 60	37 32	8,8 9,8	52 39	4160 3040	2440 4620	1430 1420

LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	KZ	VZ	PZ	AFZ	AZZ
4,9 5,2	6,3 6,0	26,0 26,0	61,5 48,0	8,5 7,5	7,1 9,3	15,9 9,0	23,0 18,3	27,0 23,3	50,4 38,6
5,1 5,0	12,0 10,8	34,0 24,5	42,0 29,5	10,5 9,0	10,3 8,3	22,0 9,7	32,3 18,0	24,0 19,5	31,5 22,5
5,1 3,2	5,8 8,5	32,0 36,2	45,0 44,0	9,8 10,0	5,3 5,7	13,7 10,3	19,0 16,0	40,5 32,5	47,7 32,4
4,0 3,5	6,1 4,2	29,0 29,0	39,4 34,0	8,5 7,5	4,5 3,8	5,8 4,2	10,3 8,0	27,0 24,5	36,4 28,3
5,8 4,2	7,7 5,8	31,5 34,8	30,0 30,0	14,0 10,1	9,0 6,5	11,7 9,7	20,7 16,2	42,0 38,2	39,2 36,5
6,3 4,9	6,3 5,2	15,2 13,3	33,7 25,7	9,0 10,0	6,5 10,0	10,8 17,2	17,3 27,2	25,7 19,5	44,0 26,0
3,2 2,8	5,3 5,0	38,8 26,4	49,8 37,3	7,8 6,5	4,5 5,1	6,9 7,4	11,4 12,5	28,5 23,4	42,5 25,5
5,6 4,1	4,5 4,3	43,6 35,4	50,0 48,5	7,7 7,6	5,5 5,0	5,9 5,7	11,4 10,7	36,0 30,0	44,5 40,5
4,5 4,6	5,8 7,8	16,8 16,5	45,2 37,7	7,0 7,5	7,5 5,3	9,2 8,0	16,7 13,3	15,9 15,5	34,2 31,7
5,7 5,8	6,1 7,3	15,9 22,5	39,4 54,1	9,5 8,4	7,0 7,7	10,2 10,3	17,2 18,0	14,0 23,0	27,9 37,5
2,1 3,1	4,8 3,8	7,0 7,3	32,2 22,4	6,6 6,5	5,5 3,0	9,2 7,8	14,7 10,8	13,0 12,8	31,1 24,5
5,0 4,5	6,4 6,3	26,4 29,3	42,6 37,4	9,0 8,2	6,6 6,3	10,9 9,0	17,5 15,3	26,7 24,8	39,0 31,3
6,1 6,1	8,7 11,6	16,5 20,8	47,5 50,5	14,0 15,0	10,5 10,0	12,2 13,0	22,7 23,0	22,0 27,2	50,0 46,5
5,8 5,2	10,7 5,6	26,7 25,0	60,5 62,0	9,8 9,0	7,4 6,1	12,1 14,2	19,5 20,3	20,9 22,7	30,2 43,0
4,7 4,8	7,3 5,7	65,0 37,0	71,5 56,4	7,2 9,0	4,9 5,5	7,2 7,6	12,1 13,1	30,8 35,0	32,2 58,0
6,6 6,0	8,8 8,5	36,5 27,3	53,0 66,3	9,0 8,5	7,8 8,5	11,7 13,2	19,5 21,7	53,0 43,5	52,7 60,0

hämodynamischen Umstellungen hinwegtauschen, wobei in den Fällen 1,2,7,15 der Tab.1 gegensinnige Veränderungen des Herzminutenvolumens mit deutlichem Anstieg des peripheren Widerstandes auftraten. Von den Herzkontraktionsphasen ist die Verkürzung der Anspannungszeit des linken Ventrikels um 16% des Ausgangswertes bemerkenswert. Bei den 4 Probanden mit kardialer Leistungsminderung ließ nur je 1 Fall einen deutlichen Druckanstieg und Minutenvolumenzunahme erkennen (Fall 12 u.15 Tab.1). Somit ergibt die Betrachtung der Veränderungen physikalischer Meßgrößen in Tab. 1 kein einheitliches pharmakodynamisches Wirkungsspektrum des Sympatol. Druck und Volumen werden sowohl quantitativ als auch qualitativ unterschiedlich und von der Ausgangslage unabhängig beeinflusst.

Einheitlicher zeigt sich jedoch das pharmakodynamische Wirkungsspektrum des Sympatol, wenn wir die Beeinflussung der Blutströmung untersuchen (Tab.1, Abb.3). So konnte bei Herzgesunden nach im.-Injektion von 0,12 Sympatol eine Verkürzung der Kreislaufzeiten beobachtet werden, welche für die AZZ 20% des Ausgangswertes betrug (Abb. 3). Die Veränderungen der AFZ (7%), LFZ (8%) und LZZ (12%) lassen ebenfalls die Tendenz zur

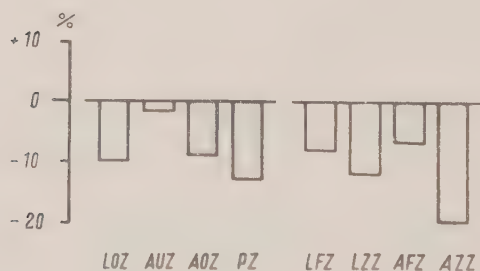


Abb. 3

Prozentuale Änderungen kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten nach im.-Injektion von 0,12 Sympatol bei 11 herzgesunden Probanden.

4+ Strömungsbesleunigung erkennen, welche für die längste Meßstrecke (Arm-Zehe) am deutlichsten und bei 10 von 11 Fällen nachweisbar ist (Tab. 1). Die Verkürzung objektiver

kardialer Funktionszeiten weist auf gleichsinnige Veränderungen in zentralen Kreislaufabschnitten hin. Diese Verkürzung beträgt für die AOZ 9%, PZ 13%, LOZ 10%, während die Wiederaufsättigung nach Apnoe nicht oder sehr unterschiedlich beeinflusst wird (Abb. 3). Bemerkenswert ist das Ergebnis bei den 4 Patienten mit Einschränkung der Herzleistung (Fall 12-15 Tab.1), welche nach Sympatol mehrfach eine Strömungsverlangsamung sowohl in zentralen als auch in peripheren Kreislaufabschnitten erkennen lassen.

In Abb.4 werden die Änderungen von kardialen Funktionszeiten, Kreislaufzeiten, Blutdruck und Herzfrequenz durch Ausschnitte einer Synchronregistrierung vor und nach im.-Injektion von 0,12 Sympatol dargestellt. Als bemerkenswert möchten wir in diesem

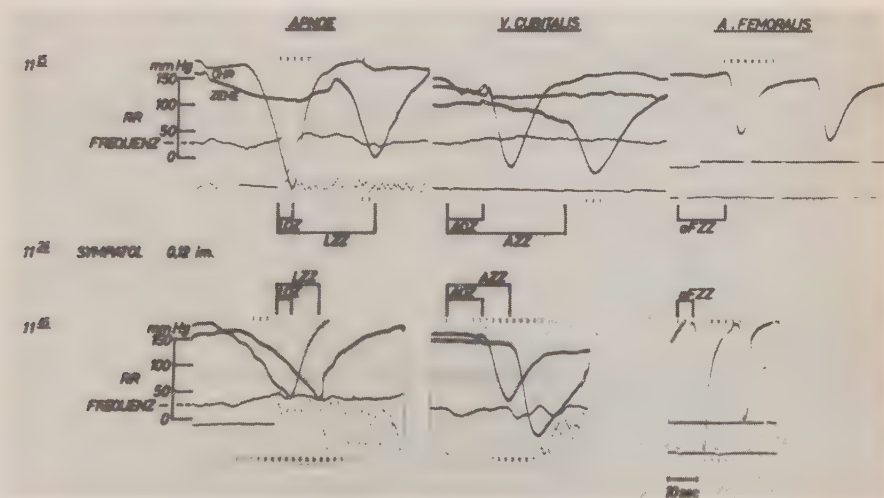


Abb. 4 a,b,c

Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven vor und nach im.-Injektion von 0,12 Sympatol bei einem 53 Jahre alten herzgesunden Probanden.

LOZ	AUZ	LZZ	AOZ	PZ	AZZ	aFZZ	PZ	aFZZm	PZm
5,2	7,5	33,3	12,5	20,0	40,5	15,7	14,0	22,0	6,3 vor Sympatol
5,0	6,5	15,0	12,0	19,0	21,5	5,5	8,5	9,0	3,5 nach Sympatol

Beispiel herausstellen, daß zu einem Zeitpunkt, zu dem Druck- und Frequenzwirkungen des Sympatol noch nicht abgegrenzt werden können, bereits deutliche Veränderungen der Erscheinungszeiten zu beobachten sind. So verkürzen sich nach Sympatol die LZZ und AZZ auf weniger als die Hälfte ihrer Ausgangswerte. Die nach Injektion des Farbstoffs in die A.femoralis als partielle Erscheinungszeit bestimmte aFZZ nimmt von 15,7 auf 5,5 sec ab; die Farbstoffpassage verkürzt sich von 14,0 auf 8,5 sec. Ebenfalls deutlich wird der strömungsbeschleunigende Effekt des Sympatol, wenn wir nach Farbstoffinjektion in die A.femoralis an der Zehe die mittlere Kreislaufzeit (aFZZm) und mittlere Passagezeit (PZm) des Indikators bestimmen.

Besprechung der Ergebnisse nach Sympatol

Unsere Untersuchungen über Veränderungen physikalischer Kreislaufgrößen nach Sympatol bestätigen die bisher zahlreichen von anderen Autoren in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse. Die physikalische Kreislaufanalyse diente in unserem Fall nur dem Zweck, Änderungen der Blutströmung mit dem Verhalten anderer hämodynamisch bedeutsamer Kreislaufgrößen vergleichen zu können.

Über einen quantitativ unseren Ergebnissen ähnlichen pressorischen Effekt des Sympatol berichteten bereits POHLE u. SARRE (53), FRANKE (25), BAUMANN u. FLECKEN (5), MATTHES (41) und SCHNEIDER (63). Befunde, wonach zwischen dem Ausmaß der erreichbaren Blutdrucksteigerung und den Ausgangswerten Beziehungen bestehen sollen (RÖDIGER u. WEGEMER (60)), bestätigten sich in unseren Untersuchungen dagegen nicht. Auf die im Vergleich zum Druckanstieg starke Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens wird auch von OBERDISSE (50), BAUMANN u. FLECKEN (5), POHLE u. SARRE (53) und SCHNEIDER (62) hingewiesen. Die gesteigerte Förderleistung des linken Ventrikels geht nach den Untersuchungen

von BOLLINI u. Mitarb. (11) mit einer gesteigerten Kontraktilität einher. Übereinstimmend mit SARRE u. HERZIG (62) sehen auch wir in der verkürzten Anspannungszeit einen Hinweis auf einen positiv inotropen Effekt des Sympatol, dessen Erklärung im Rahmen dieser Arbeit zweitrangig bleibt. Die Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens muß nach tierexperimentellen Untersuchungen (DOMENJOZ u. FLEISCH (19), MERTENS (42), RIECHERT u. GULDIN (58), RIECHERT u. SCHMIEDER (59)) und kreislaufanalytischen Befunden am Menschen (STABILINI u. MONTE (68)) auf eine Entleerung der sicher nur funktionellen abdominellen Blutdepots durch Sympatol zurückgeführt werden. Die von OBERDISSE (50), CURTI u. SITA (17) sowie SCHNEIDER (63) mitgeteilte Zunahme der zirkulierenden Blutmenge läßt kreislaufmechanisch eine allgemeine Strömungsbeschleunigung erwarten.

Bereits SCHNEIDER (63) berichtete über pharmakodynamische Untersuchungen mit Sympatol, in welchen Kreislaufzeitbestimmungen vorgenommen wurden. Die mit den Indikatoren Decholin und Fluorescein ermittelten Erscheinungszeiten ließen nur zum Zeitpunkt des höchsten Druckzuwachses eine Verkürzung erkennen. Diese Ergebnisse stimmen gut mit den von uns im Apnoeversuch und nach peripherer Farbstoffinjektion objektiv erhaltenen kardialen Funktionszeiten überein. Das Ergebnis einer beschleunigten zentralen Blutströmung bestätigt die von BOLLINI u. Mitarb. (11) röntgenkymographisch und von SARRE u. HERZIG (62) aus dem Verhalten der Herzkontraktionsphasen abgeleitete positiv inotrope Wirkung des Sympatol.

Unsere photoelektrischen Meßmethoden lassen eine bisher nur diskutierte sympathikomimetisch ausgelöste arterielle Strömungsbeschleunigung objektivieren, welche in den längsten Meßstrecken am deutlichsten wird. Diese Abhängigkeit von der Länge der Meßstrecke führt zu einer stärkeren Verkürzung der LZZ und AZZ gegenüber der LPZ und AFZ. Die Verkürzung mittlerer Kreislaufzeiten und mittlerer Passage-Zeiten darf als

Beweis der unter Sympatol verbesserten lokalen Durchblutung gewertet werden. Besonders bemerkenswert erscheint uns, daß der strömungsbeschleunigende Effekt schon vor dem Blutdruckanstieg nachweisbar wird. Daraus ist zu folgern, daß die Kreislaufzeiten in diesen pharmakodynamischen Untersuchungen empfindlichere Indikatoren der " Kreislaufwirkung " sympathikomimetischer Substanzen als arterieller Blutdruck und Herzfrequenz darstellen (BACHMANN (4)).

Wenngleich die günstigen und therapeutisch nutzbaren Auswirkungen des Sympatol auf Druck, Volumen und Strömungsgeschwindigkeit in der Mehrzahl der Fälle zu beobachten waren, so müssen wir doch einschränkend auf die im Einzelfall entgegengesetzten und nicht voraus zu bestimmenden hämodynamischen Umstellungen hinweisen. Weiterhin ist die Aussage unserer Untersuchungen auf den in Ruhe und in Horizontallage befindlichen Probanden begrenzt und nicht ohne weiteres auf die orthostatische Belastung zu übertragen, in welcher die mit Sympathikomimetika zu behandelnden abnormen Regelungsvorgänge des Kreislaufs vielfach erst auftreten.

2. Veritol: Hämodynamische Umstellungen nach 0,022 Veritol im.

Mit Veritol 0,022 im. liegen pharmakodynamische Untersuchungen an 15 Probanden vor. Wir können zwischen 10 Herzgesunden (Gruppe I) und 5 Herzkranken (Gruppe II Fall 11-15 Tab.2), von denen 2 dekompenziert waren (Fall 13 u. 15), unterscheiden. In der Gruppe der Herzgesunden befanden sich 4 Patienten mit orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen (Fall 1,5,7 u. 10).

Bei Vergleich beider Gruppen ergibt sich der bemerkenswerte Befund einer pressorisch stärkeren Wirkung des Veritol bei Probanden mit kardialer Leistungsminderung. Bei nur gering unterschiedlichen Ausgangswerten zeigte sich in der Gruppe

Tab. 2

Sphygmographische und photoelektrische Meßergebnisse vor und nach
im.-Injektion von 0,022 Veritol bei 10 herzgesunden Probanden und
5 Herzkranken.

	RRs	RRd	Ampl	pm	Fr	ATZ	ASZ	UFZ	DAZ	Pwg	Vs	Vm	W	E'
1. V.K.	120 140	80 90	40 50	97 112	77 57	204 318	84 55	44 43	40 12	5,3 5,7	58 60	4470 3420	1710 2560	1410 1480
2. M.R.	140 140	85 85	55 55	119 119	87 67	301 300	59 109	40 57	19 52	6,3 7,7	69 53	6000 3550	2260 2620	1620 1890
3. L.K.	145 160	90 95	55 65	114 123	76	285	62	54	8	6,7	66	5000	1820	1540
4. G.P.	125 155	65 90	60 65	91 118	66 73	283 280	82 70	50 54	32 16	5,4 6,2	76 72	5020 5260	1450 1290	1420 1670
5. E.F.	115 125	85 90	30 35	98 105	75 60	280 320	105 63	65 54	40 9	6,1 5,5	40 56	3000 3360	2620 2470	1430 1140
6. M.M.	150 145	100 105	50 40	122 122	90 72	264 291	62 49	44 44	18 5	8,3 8,0	59 53	5300 3820	1830 2580	1650 1400
7. G.T.	135 160	85 125	50 35	107 140	67 65	291 278	89 68	70 40	19 28	6,0 6,8	69 48	4620 3120	1860 3580	1310 1530
8. A.S.	120 120	75 95	45 25	94 105	102 100	240 250	83 66	60 47	23 19	5,6 6,3	54 27	5500 2700	1370 3100	1720 1920
9. F.K.	120 160	85 90	35 70	100 120	56 51	309 303	91 64	66 47	25 17	5,8 6,3	51 94	2860 4800	2820 1990	1190 1270
10. H.K.	130 175	90 105	40 70	107 125	69 63	280 288	100 75	64 61	36 14	5,7 6,2	49 80	3390 5040	2540 1980	1470 1540
Mittel- werte	129 147	84 97	46 50	105 119	77 68	272 292	84 69	35 50	29 19	6,1 6,5	58 60	4462 3897	2051 2463	1469 1538
11. G.S.	120 170	65 100	55 70	89 130	58 52	313 322	74 58	43 40	31 18	6,4 6,0	61 87	3540 4530	1970 2250	1580 1400
12. M.L.	110 140	80 90	50 50	93 112	56 55	287 293	124 53	68 37	56 16	6,8 7,5	29 47	1620 2580	4570 3500	1720 1780
13. F.S.	170 190	105 115	65 75	133 147	75 65	290 315	99 91	52 40	47 51	7,5 7,8	110 127	8250 8250	1290 1420	1100 1260
14. M.H.	145 170	110 125	35 45	125 144	78 74	300 325	95 75	60 53	35 22	5,5 6,5	83 93	6480 6900	1570 1670	860 975
15. A.B.	150 180	95 100	55 80	119 134	60	282	77	68	9	8,5	81	4850	2200	1700
Mittel- werte	139 170	91 106	48 64	112 135	67 60	298 313	98 69	56 40	42 29	6,6 7,0	71 89	4975 5565	2350 2210	1315 1354

	LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	KZ	VZ	PZ	AFZ	AZZ
	4,2	6,0	21,2	22,0	7,7	6,8	14,9	21,7	24,6	25,5
	4,3	5,5	23,0	21,7	5,5	5,8	8,4	14,2	21,0	14,5
	4,9	4,7	29,8	39,0	5,7	5,0	5,2	10,2	19,8	32,3
	4,5	4,8	35,7	32,9	6,0	5,0	5,2	10,2	34,8	22,5
	4,0	5,3	13,0	25,0	6,7	7,1	7,1	14,2	19,3	27,8
	-	-	-	-	6,0	5,0	6,7	11,7	17,5	17,0
	4,2	4,8	27,8	30,7	6,7	5,5	6,8	12,3	13,8	19,0
	4,0	5,3	22,1	23,9	6,4	5,2	7,2	12,4	13,6	16,2
	3,5	4,2	18,5	34,5	7,0	6,0	7,2	13,2	14,5	24,0
	4,3	7,0	31,0	39,5	7,3	6,0	7,6	13,6	15,0	25,0
	5,0	5,4	29,5	43,0	7,5	5,8	9,5	15,3	21,7	28,2
	5,2	5,8	30,0	41,0	8,0	7,5	10,3	17,8	22,5	29,2
	5,0	4,5	59,0	73,5	8,2	5,8	8,9	14,7	44,7	49,0
	3,0	5,3	60,0	65,0	8,3	5,9	5,9	11,8	43,8	53,0
	5,0	5,7	39,5	29,5	8,3	7,4	9,4	16,8	40,5	27,0
	5,0	7,3	38,0	25,7	7,5	5,5	9,3	14,8	24,7	25,4
	6,2	8,1	49,0	62,0	9,0	9,3	8,5	17,8	39,8	39,5
	8,0	9,8	46,3	52,5	9,0	7,5	11,5	19,0	47,5	54,0
	6,0	8,5	19,5	49,0	8,3	7,5	11,7	19,2	25,0	41,0
	-	-	-	-	9,0	6,5	8,3	14,8	31,0	32,7
Mittel- werte	4,8	5,4	34,3	41,9	7,5	6,6	8,6	15,2	26,4	31,3
	4,8	6,4	35,8	37,8	7,3	6,0	8,0	14,0	27,1	28,5
	6,0	9,5	36,0	47,8	12,3	9,0	14,3	23,3	42,5	57,0
	5,0	8,2	28,5	33,0	9,6	7,5	9,0	16,5	35,0	42,5
	7,0	5,7	32,0	58,5	9,0	12,8	9,9	22,7	28,3	46,4
	6,5	7,7	-	37,8	11,0	7,0	14,5	21,5	23,5	39,6
	6,0	7,8	32,0	39,0	11,5	12,0	14,6	26,6	34,0	45,3
	5,9	5,9	37,5	33,2	15,0	12,8	14,4	27,2	29,2	36,5
	5,9	13,2	21,3	37,0	8,3	7,6	11,2	18,8	24,0	35,0
	6,2	9,2	17,2	36,0	7,7	7,3	9,7	17,0	19,6	30,0
	9,0	12,2	13,5	34,0	17,5	16,5	22,0	38,5	23,8	45,7
	9,0	13,2	16,0	43,0	12,5	12,5	18,5	31,0	18,0	41,0
Mittel- werte	6,8	9,7	25,7	44,1	11,7	11,6	14,4	26,0	30,5	45,9
	6,5	8,8	24,8	36,4	11,1	9,4	13,2	22,6	25,1	39,3

der Herzkranken ein im Mittel mit 22% signifikant höherer systolischer Druckanstieg gegenüber der Gruppe der Normalpersonen mit 13% (Abb. 5). Noch deutlicher wird der unterschiedliche Druckanstieg,

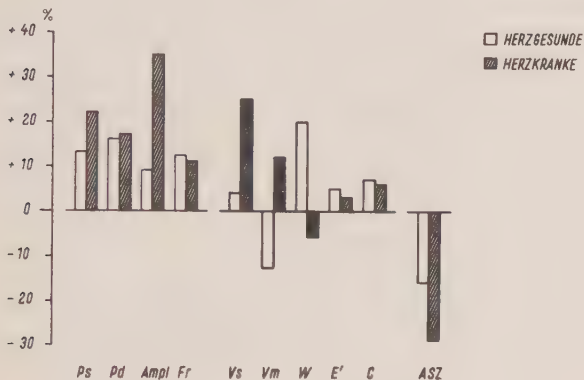


Abb.5

Prozentuale Änderung physikalischer Kreislaufgrößen nach im.-Injektion von 0,022 Veritol bei 10 herzgesunden Probanden und 5 Herzkranken.

wenn wir die Vergrößerung der Blutdruckamplitude bei Herzkranken (33 %) und Herzgesunden (9%) gegenüberstellen. Kreislaufmechanisch liegt dem von der Ausgangslage abhängigen pressorischen Effekt eine unterschiedliche pharmakodynamische Beeinflussung des Schlagvolumens zugrunde. Während es bei den Normalpersonen mit 60 gegenüber 58 ccm im Mittel unverändert blieb, konnte in der Gruppe der Herzkranken eine Zunahme um 25% des Ausgangswertes berechnet werden. Da sich in beiden Gruppen eine Pulsverlangsamung von je 11% einstellte, ergaben sich für das Minutenvolumen entgegengesetzte Veränderungen. Während es bei den Herzkranken um 12% zunahm, war bei den Herzgesunden eine Reduktion von 13% zu beobachten. Der periphere Widerstand stieg dementsprechend in Gruppe I deutlich an (20%). In Gruppe II blieb er um 6% unter dem Ausgangswert. Dieses von der Herzausgangslage abhängige Verhalten finden wir auch bei den Herzkontraktionsphasen. So war die Anpassungszeit in Gruppe II um 29% gegenüber 18% in

Gruppe I verkürzt. Die nach Veritol kürzere Anspannung ist vorwiegend Folge eines beschleunigten Druckanstiegs bei erhöhtem enddiastolischem Füllungsdruck.

Die pharmakodynamische Beeinflussung der zentralen Hämodynamik bei der Gruppe der Herzkranken wird weiterhin durch das Verhalten der kardialen Funktionszeiten bestätigt. Sowohl im Apnoeversuch als auch nach peripherer Farbstoffinjektion zeigten sich bei Herzkranken signifikante Verkürzungen. Die Wiederaufsättigung wurde um 9% und die zentrale Farbstoffpassage um 13% beschleunigt (Abb.6).

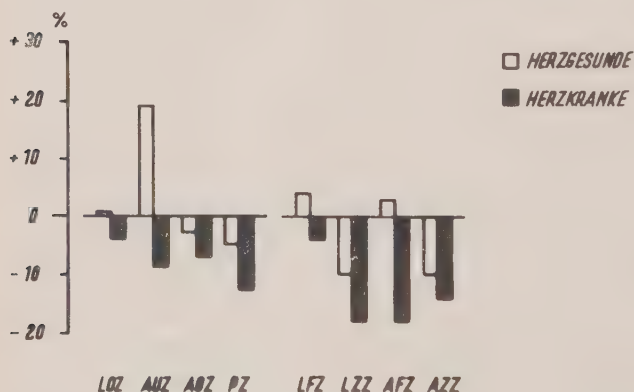


Abb.6

Prozentuale Änderungen kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten nach im.-Injektion von 0,022 Veritol bei 10 herzgesunden Probanden und 5 Herzkranken.

Die Änderungen der zentralen Indikatorpassage und Indikatorverdünnung sind bei den herzgesunden Probanden geringer, oder sie fehlen.

Die periphere Blutströmung wird bei Herzkranken durch Veritol günstig beeinflusst. Wie die in Abb.6 dargestellten prozentualen Veränderungen der Kreislaufzeiten erkennen lassen, wird die arterielle Strömung beschleunigt und die Hypozirkulation zum Normalen hin beeinflusst. Das bestätigen

sowohl die nach Farbstoffinjektion in die V.cubitalis als auch die im Apnoeversuch bestimmten Kreislaufzeiten. Die sympathikomimetisch ausgelöste arterielle Strömungsbeschleunigung findet sich an den oberen (LFZ -4%, AFZ -18%) und den unteren Extremitäten (LZZ -18%, AZZ -14%). Der bei den kardialen Funktionszeiten nachgewiesene Unterschied zwischen herzgesunden Normalpersonen und Herzkranken zeigt sich weiterhin am Verhalten der Kreislaufzeiten. Die Strömungsbeschleunigung an den unteren Extremitäten ist bei Herzgesunden gegenüber Herzkranken deutlich geringer. An den oberen Extremitäten finden sich wenn auch nur geringgradige, so doch entgegengesetzte Veränderungen.

Als Beispiel für die Beeinflussung der Blutströmung durch Veritol sei die Abb. 7 angeführt, die Ausschnitte einer Synchronregistrierung von Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven vor und nach im. Veritolgabe zeigt. Das Verhalten der Kreislaufzeiten läßt die Beschleunigung der Blutströmung erkennen. Am deutlichsten kann die arterielle Strömungsbeschleunigung nach Injektion des Farbstoffs in die A.femoralis objektiviert werden. So verkürzen sich die

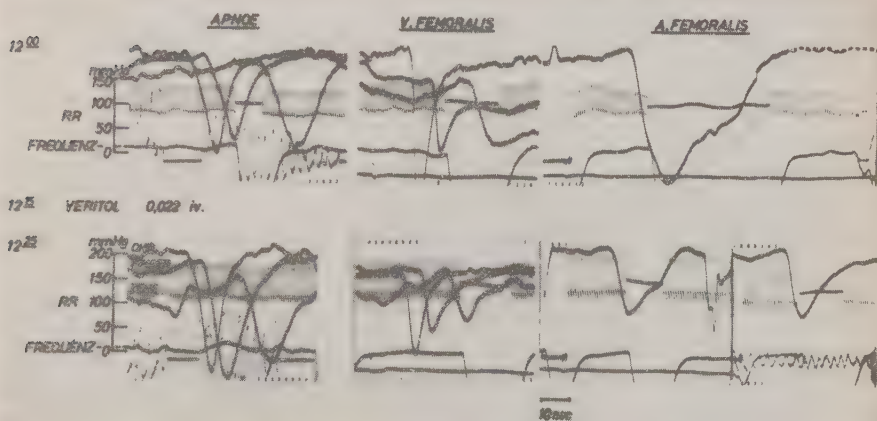


Abb. 7 a,b,c

Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven vor und nach im.-Injektion von 0,022 Veritol bei einer 25 Jahre alten herzgesunden Probanden.

LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	PZ	AFZ	AZZ	aFZZ	PZ	aFZZ	PZm
5,5	6,3	11,5	32,1	11,5	11,7	19,5	32,3	21,5	40,0	38,1	16,6
											vor Veritol; nach
4,5	5,6	10,0	25,5	10,0	10,7	17,0	27,5	16,5	23,5		
								15,0	20,2	23,0	8,0

Erscheinungszeit des Farbstoffs an der Zehe von 21,5 auf 15,0 sec und die Passage-Zeit von 40,0 auf 20,2 sec. Noch stärkere Veränderungen sind bei der mittleren Kreislaufzeit und mittleren Passage-Zeit zu beobachten.

Besprechung der Ergebnisse nach Veritol

Wie bereits 1937 MÜGGE (49) und EICHLER (20) in tierexperimentellen Untersuchungen feststellen und MEYER u. SPIEGELHOFF (44) am Menschen bestätigen konnten, muß die pressorische Wirkung des Veritol als Summationseffekt einer gesteigerten Förderleistung des Herzens und einer peripheren Widerstandserhöhung charakterisiert werden. Weitere pharmakodynamische Analysen ergaben einen diphasischen Reaktionsablauf mit zunächst dominierender Volumenvermehrung und anschließend überwiegender Vasokonstriktion (BÖGER u. Mitarb. (10), ZICKGRAF (76), MATTHES (41), BOLT u. WULLEN (13), BOLT u. KNIPPING (12), ZIPF (76), SCHNEIDER (63)). Diese Befunde erweiterten die Untersuchungsergebnisse von REIN (56) sowie HEYMANS u. BAYLESS (30), welche die Blutdruckwirkung des Veritol lediglich als Folge eines gesteigerten venösen Angebotes an das Herz und somit als Volumenhochdruck sahen.

Unsere Ergebnisse zeigten zunächst eine bemerkenswerte Abhängigkeit der hämodynamischen Umstellungen vom kardialen Funktionszustand. Ausmaß und Art der pharmakodynamischen Wirkung von Veritol waren bei Normalpersonen

und Herzkranken so unterschiedlich, daß eine Unterteilung in zwei Gruppen und gesonderte Beurteilung der Ergebnisse notwendig wurde. So finden wir bei den herzgesunden Probanden einen Druckanstieg, der entsprechend dem Verhalten des diastolischen Druckes kreislaufmechanisch in der Regel aus der Erhöhung des peripheren Widerstandes resultiert. Im Gegensatz hierzu war der Blutdruckanstieg bei Herzkranken vorwiegend auf die Zunahme der Förderleistung des Herzens zurückzuführen. Die im Verhältnis zur Volumenvermehrung nur geringe Abnahme des peripheren Widerstandes läßt jedoch auch hier eine zusätzliche relative Vasokonstriktion annehmen. Da in beiden Gruppen übereinstimmend eine geringe negativ chronotrope Wirkung des Veritol vorhanden war, kann die unterschiedliche Beeinflussung des Schlag- und Minutenvolumens nicht über einen Frequenzeffekt erklärt werden. Diese hämodynamischen von der Ausgangslage abhängigen Unterschiede bei Herzkranken und herzgesunden Probanden dürfte vielmehr in qualitativen Unterschieden der positiv inotropen und vasokonstriktorischen Wirkung begründet sein. Bei Normalpersonen dominiert demnach im pharmakodynamischen Wirkungsspektrum die Vasokonstriktion, während bei Herzkranken besonders die positiv inotrope Wirkung des Veritol photometrisch und sphygmographisch evident wird. Dieser positiv inotrope Effekt des Veritol ist durch Arbeiten von ZIPF (77), BLUMBERGER (8), GOLLWITZER-MEIER u. KROETZ (28), SARRE u. HERZIG (62), MATTHES (41) gesichert. Unsere Ergebnisse gewinnen im Zusammenhang mit Untersuchungen von REIN (55) und MÜGGE (49) besondere Bedeutung, welche schon 1937 am frischen sowie künstlich geschädigten Herz-Lungenpräparat beobachten konnten, daß die am geschädigten Herzmuskel positiv inotrope Wirkung des Veritol am unversehrten Herzen deutlich geringer war oder überhaupt nicht auftrat.

Zeigten die mit sphygmographischen Methoden indirekt analysierten hämodynamischen Umstellungen nach Veritolgaben zwischen Normalpersonen und Herzkranken Unterschiede hinsichtlich Richtung und Ausmaß, so werden diese Ergebnisse durch Befunde

der photometrischen Kreislaufuntersuchung ergänzt und bestätigt. Übereinstimmend mit der deutlicheren Verkürzung der Anspannungszeit bei Herzkranken fanden wir bei diesen gegenüber den Normalpersonen eine stärker beschleunigte zentrale Indikatorpassage, die als weiterer Beweis für die positiv inotrope Wirkung des Veritol anzuführen ist.

Bisher veröffentlichte Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutströmung durch Veritol ergaben gegensätzliche Befunde. Während BOCK u. Mitarb. (9), CONSTANTINI u. Mitarb. (16) nach Veritolgaben sowohl verkürzte als auch verlängerte "Kreislaufzeiten" fanden, berichteten MÜGGE (49), RIECHERT u. GULDIN (58), MOSCO (47) und SCHNEIDER (63) über eine Beschleunigung der Blutströmung. Die Differenzen der bisherigen mit unterschiedlichen Methoden erhobenen Befunde können durch unsere gleichzeitigen photometrischen und sphymographischen Untersuchungen bestätigt und erklärt werden. Während wir bei den Herzkranken mit Zunahme der Förderleistung des Herzens eine Beschleunigung der Strömung in zentralen Kreislaufabschnitten nachweisen konnten, war diese bei den Herzgesunden, bei denen hämodynamisch die periphere Widerstandserhöhung im Vordergrund stand, nur gering oder überhaupt nicht vorhanden. In Einzelfällen mit stärkerer peripherer Widerstandserhöhung und Abnahme des Herzminutenvolumens fanden wir sogar eine Strömungsverlangsamung. Diese Befunde machen wahrscheinlich, daß die beschleunigte zentrale Indikatorpassage Folge der Zunahme des Herzminutenvolumens und damit als Kriterium des positiv inotropen Effekts zu werten ist. Insofern ist auch das Fehlen einer Verkürzung von kardialen Funktionszeiten bei Normalpersonen zu erklären.

Die auch im arteriellen Kreislauf bei Herzkranken beschleunigte Blutströmung dürfte ebenfalls auf die Zunahme des Herzminutenvolumens bei geringer absoluter Widerstands-erniedrigung zurückzuführen sein. Auch das Verhalten der Kreislaufzeiten beweist mit der bei Herzgesunden gegenüber Herzkranken deutlich geringeren Strömungsbeschleunigung im Bereich der unteren Extremitäten und der Verlängerung der

Kreislaufzeiten an den oberen Extremitäten die Abhängigkeit des pharmakodynamischen Wirkungsspektrums von der Ausgangslage.

Auf Grund unserer sphygmographischen und photometrischen Kreislaufanalysen sehen wir als Hauptindikation des Veritol die kardiogene arterielle Hypotonie und arterielle Hypozirkulation des Herzkranken. In diesen Fällen kann mit einer zum Normalen gerichteten Beeinflussung von Druck, Volumen und Strömung gerechnet werden. Die im Hinblick auf den pressorischen Effekt von REINDELL u. Mitarb. (57), PARADE (52) und ASCHENBRENNER u. Mitarb. (2) angenommene relative Kontraindikation bei Herzmuskelerkrankungen läßt sich nach unseren Untersuchungen nicht hinreichend begründen, da Veritol das Herz nicht primär belastet. Der mit Veritol erreichbare Druckanstieg wird vielmals durch die sympathikomimetische ausgelöste Zunahme der kardialen Förderleistung begrenzt, so daß die Gefahr einer arteriellen Überlastung nicht gegeben ist.

3. Effortil: Hämodynamische Umstellungen nach 0,01 Effortil im.

Die pharmakodynamischen Untersuchungen nach Injektion von 0,01 Effortil im. wurden an 13 herzgesunden Probanden und 3 Herzkranken vorgenommen (Fall 1,5,7 Tab. 3). Die sphygmographische Kreislaufanalyse beschränkte sich in dieser Untersuchungsgruppe auf 5 herzgesunde Probanden.

Wie die in Abb. 8 aufgeführten Ergebnisse erkennen lassen, führt Effortil zur Zeit des Wirkungsmaximums, das in der Regel zwischen der 15. und 20. Minute nach Injektion liegt, zu einem Anstieg des systolischen Blutdruckes von 23% und zu einer Vergrößerung der Blutdruckamplitude von 42%. Dieser deutliche pressorische Effekt

Tab. 3.

Sphygmographische (5 Herzgesunde) und photoelektrische (13 Herzgesunde und 3 Herzkranke) Meßergebnisse vor und nach im.-Injektion von 0,01 Effortil

	LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	KZ	VZ	PZ	AFZ	AZZ
1.O.M.	5,5 5,1	6,7 6,5	20,8 15,9	28,5 20,0	10,1 10,8	9,5 7,0	10,5 -	20,0 -	23,0 23,0	26,5 25,7
2.A.S.	5,2 6,5	9,2 8,1	23,5 18,5	20,0 13,6	11,5 8,8	7,7 6,4	12,1 8,1	19,8 14,5	20,7 20,5	24,0 17,6
3.C.P.	4,5 4,0	6,4 5,4	14,5 8,7	37,0 23,8	11,0 8,5	7,0 6,0	11,2 7,5	18,2 13,5	18,5 13,5	32,5 25,0
4.G.S.	4,0 -	4,4 -	26,7 -	34,1 -	7,5 7,7	7,5 4,5	12,0 6,0	19,5 10,5	24,0 27,8	32,7 35,0
5.R.W.	6,3 5,0	7,0 6,0	35,5 19,5	70,0 51,5	10,0 8,2	5,5 6,5	7,5 7,5	13,0 14,0	22,5 22,5	38,0 56,5
6.L.L.	5,1 5,5	7,7 8,3	26,5 21,0	57,5 34,5	8,4 7,3	6,0 5,4	6,8 6,7	12,8 12,1	30,5 19,5	31,7 28,2
7.M.B.	5,2 5,7	10,8 12,3	22,3 18,3	53,0 45,2	12,5 10,5	11,5 8,8	16,2 16,2	27,7 25,0	26,5 22,5	37,6 50,0
8.G.K.	4,0 4,0	5,7 15,0	8,5 15,0	22,7 28,8	9,5 6,0	6,3 4,5	21,2 5,5	27,5 9,8	15,2 12,5	30,0 20,0
9.A.K.	3,9 5,1	5,3 5,8	20,4 15,0	39,7 28,5	11,5 9,1	9,5 5,9	11,0 7,4	20,5 13,5	40,0 17,5	29,0 29,7
10.H.M.	5,6 3,5	6,7 8,1	28,0 28,0	45,7 31,0	10,0 7,0	10,0 6,0	15,0 12,7	25,0 18,7	25,0 21,0	35,0 28,0
11.D.B.	5,2 4,0	5,1 6,5	34,0 24,5	50,0 41,0	11,5 10,5	9,5 8,0	11,0 14,5	20,5 22,5	40,0 36,0	47,0 50,5
12.E.S.	5,5 3,8	6,1 5,1	12,8 9,3	55,3 26,5	9,2 9,4	8,5 4,5	8,3 10,5	16,8 15,0	12,0 12,5	33,5 57,0
13.R.W.	4,8 -	7,8 -	26,0 -	42,5 -	9,5 10,0	9,5 8,2	10,7 11,2	20,2 19,4	23,0 24,5	35,0 34,2
14.L.M.	5,2 -	4,8 -	31,0 -	51,0 -	10,2 11,0	10,0 6,5	11,4 10,2	21,4 16,7	37,5 27,5	45,0 40,0
15.G.W.	5,4 4,2	8,0 7,5	15,8 17,0	37,5 22,5	8,5 9,0	5,7 5,8	5,5 9,5	9,2 15,5	17,5 10,5	27,5 25,2
16.H.K.	4,8 4,0	7,3 6,5	20,0 8,5	43,0 19,5	8,0 10,2	8,5 7,5	14,8 11,3	23,2 18,8	14,0 16,0	27,7 27,9
Mittel- werte	4,9 4,4	6,8 7,6	20,4 16,5	38,9 27,0	9,7 8,8	8,0 6,1	11,6 9,3	19,6 15,4	24,5 21,0	33,3 30,5

RRs	RRd	Ampl	pm	Fr	ATZ	ASZ	UFZ	DAZ	Pwg	Vs	Vm	W	E
-----	-----	------	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	----	----	---	---

140	80	60	106	63	340	75	55	20	6,5	130	8190	1030	1000
180	85	95	125	58	340	60	56	4	7,4	176	10208	980	1000

100	60	40	77	65	287	83	52	21	5,7	70	4550	1330	1020
140	70	70	100	59	312	54	56	-	6,6	107	6316	1260	1120
150	85	65	113	72	320	76	52	24	7,3	106	7632	1180	1170
150	85	65	113	87	260	80	40	40	7,7	86	7482	1210	1460

	130	70	60	96	56	280	63	50	13	7,6	61	3416	2250	1380
	150	70	80	104	59	280	54	40	14	8,0	82	4838	1710	1670
17.R.S.	160	110	50	131	79	271	69	56	13	9,0	49	3871	2710	1850
	190	110	80	144	68	293	67	47	20	9,6	86	5848	1940	1670

Mittel-	136	81	55	105	67	301	71	53	18	7,2	85	5532	1700	1284 -
werte	162	84	78	117	66	297	63	48	15	7,9	107	6938	1420	1384

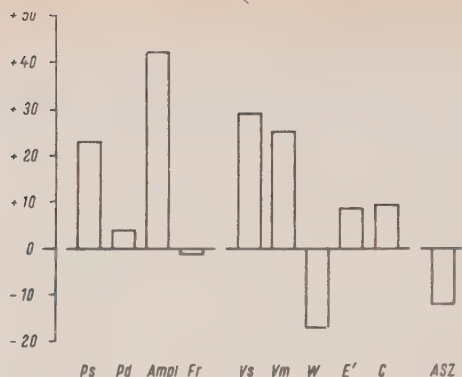


Abb. 8

Prozentuale Änderungen physikalischer Kreislaufgrößen nach im.-Injektion von 0,01 Effortil bei 5 herzgesunden Probanden.

ist Folge einer mittleren Erhöhung des Schlagvolumens um 29%. Bei nur unwesentlichen Frequenzänderungen errechnete sich hieraus eine Zunahme des Minutenvolumens von 25%. Die Vergrößerung des Herzminutenvolumens geht mit einer Erniedrigung des peripheren Widerstandes um 17% einher. Von den Herzkontraktionsphasen wird die Anspannungszeit bei gleichbleibender Frequenz signifikant verkürzt.

Die Ergebnisse der photometrischen Kreislaufuntersuchung lassen eine allgemeine Strömungsbeschleunigung erkennen (Abb. 9). So werden unter Effortil von den kardialen Funktionszeiten die LOZ und AOZ um 10 bzw. 9% und die

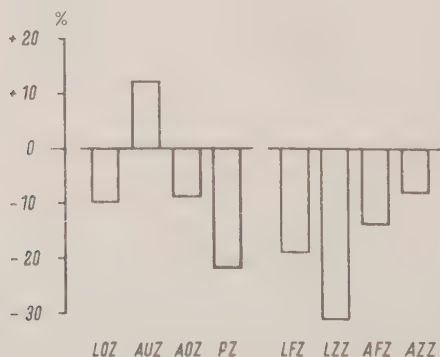


Abb. 9

Prozentuale Änderungen kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten nach im.-Injektion von 0,01 Effortil bei 13 herzgesunden Probanden und 3 Herzkranken.

zentrale Farbstoffpassage um 22% des Ausgangswertes verkürzt. Während die Passage-Zeit in nahezu allen Fällen kürzer wird, finden wir die Wiederaufsättigung nur in 7 von 13 Fällen beschleunigt. Dieses diskrepante Verhalten kommt bei der Mittelwertsberechnung nicht zu Darstellung. Die deutlichsten Verkürzungen von Erscheinungszeiten ergeben sich auf peripheren Meßstrecken im Apnoeversuch. Dervaufgezeigte Druckanstieg und die Steigerung des Herzminutenvolumens verlaufen zeitlich übereinstimmend mit einer peripheren Strömungsbeschleunigung, welche zu einer Verkürzung der im Apnoeversuch bestimmten Kreislaufzeiten von 19 (LFZ) und 31% (LZZ) führt. Die im Mittelwert auffallend gering verkürzte AZZ erklärt sich dadurch, daß Fälle mit kardialer Leistungsminderung (Fall 1,5,7 Tab.3) keine so deutlichen Strömungsbeschleunigungen erkennen lassen und es bei den Herzkranken 5 u.7 auf den zentralen Anteilen der Meßstrecke Arm-Zehe sogar zu einer deutlichen Verlängerung der Kreislaufzeit kam.

Die ausschnittsweise Abbildung einer Synchronregistrierung von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven soll die strömungsbeschleunigende Wirkung des Effortil demonstrieren (Abb. 10). Die sympathikomimetische Strömungsbeschleunigung wird am deutlichsten nach Farbstoff-

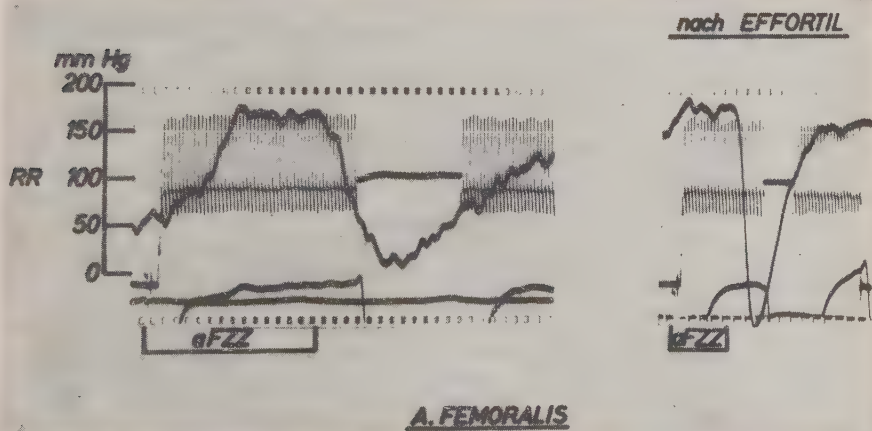


Abb.10

Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Farbstoffverdünnungskurven vor und nach im.-Injektion von 0,01 Effortil bei einem 25 Jahre alten herzgesunden Probanden.

aFZZ	PZ	aFZZm	PZm	
35,7	54,0	57,3	21,6	vor
12,5	17,8	19,6	7,1	Effortil
				nach

injektion in die A.femoralis. Die partielle Kreislaufzeit, mittlere Kreislaufzeit und mittlere Passage-Zeit finden sich gleichermaßen verkürzt.

Besprechung der Ergebnisse nach Effortil

Im Vergleich zu den vorbesprochenen Sympathikomimetika Sympatol und Veritol fällt bei Effortil die ungleich stärkere Zunahme der Blutdruckamplitude bei vorwiegend systolischem Druckanstieg auf. Aus dieser differenten Blutdruckänderung darf bei nur unwesentlichem diastolischem Druckzuwachs auf qualitative Unterschiede im pharmakodynamischen Wirkungsspektrum gegenüber den anderen Sympathikomimetika geschlossen werden. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (SPITZ-BARTH (67), BERG u. Mitarb. (6), BOLT u. WULLEN (13), HILDEBRAND u. Mitarb. (31)) muß der pressorische Effekt des Effortil kreislaufmechanisch ausschließlich auf eine Zunahme der Förderleistung des Herzens zurückgeführt werden. Unsere sphymographischen Kreislaufanalysen zeigen unter Effortil eine deutliche Vergrößerung des Schlag- und Minuten-volumens. Die Erniedrigungen des peripheren Widerstandes sind als sekundär und damit als regulativ aufzufassen. Diese Widerstandsabnahme fehlt bei den bisher besprochenen Sympathikomimetika oder ist nur geringgradig. Die mit Effortil erreichbaren Drucksteigerungen müssen somit als symptomatischer Volumenhochdruck charakterisiert werden. Für eine vasokonstriktorische Komponente des Effortil ergibt sich sphymographisch kein Anhalt.

Aus dem Verhalten der Herzkontraktionsphasen können wir weiterhin einen bereits tierexperimentell von UNNA (72) und klinisch von BERG u. Mitarb. (6) nachgewiesenen positiv inotropen Effekt entnehmen. Die mit ganz andersartiger

Methode bestimmten kardialen Funktionszeiten kommen zu dem gleichen Ergebnis. Die deutliche Beschleunigung der zentralen Indikatorpassage und die Verkürzung der herznah am Ohr registrierten Erscheinungszeiten dürfen als Bestätigung der positiv inotropen Wirkung des Effortil angeführt werden. Offen bleibt die Frage, ob es sich hierbei nur um einen sekundären Effekt bei Steigerung des venösen Rückstromes oder um eine primäre Wirkung im Sinne einer gesteigerten Kontraktilität handelt.

Im Zusammenhang mit der von uns beobachteten Verkürzung kardialer Funktionszeiten sind Untersuchungen von HAMMERL u. MOSTBECK (29) zu erwähnen, die eine deutliche Abhängigkeit von der Ausgangslage beobachten konnten. So waren Verkürzungen nur bei Patienten mit ursprünglich verlängerten " Kreislaufzeiten " festzustellen, während normale Erscheinungszeiten unbeeinflusst blieben. SCHNEIDER (63) berichtet dagegen auf Grund seiner Kreislaufzeitbestimmungen mit Decholin und Evans-Blue von einer Strömungsbeschleunigung als typischen und von der Ausgangslage unabhängigen Effortil-effekt. Diese aus herznahen Registrierungen zum Teil mit subjektiv wahrzunehmenden Indikatoren ermittelten Ergebnisse werden durch unsere Untersuchungen über das Verhalten kardialer Funktionszeiten bestätigt. Darüberhinaus konnte unsere photometrische Synchronregistrierung von kardialen Funktionszeiten und Kreislaufzeiten zeigen, daß sich dieser für Effortil als typisch erkannte strömungsbeschleunigende Effekt auch auf periphere Kreislaufabschnitte erstreckt. Die von uns nach Effortil objektivierte Beschleunigung der arteriellen Blutströmung ist in Übereinstimmung mit dem Verhalten von Druck und Volumen stärker als die der bisher analysierten Sympathikomimetika. Besonders das Verhalten der partiellen Kreislaufzeiten nach arterieller Farbstoffinjektion schließt eine wesentliche vasokonstriktorische Komponente des Effortil aus. Die photoelektrisch objektivierte Strömungsbeschleunigung findet sich in Übereinstimmung mit dem Befund einer nach Effortil vermehrten aktiven Blutmenge (HILDEBRAND u. Mitarb. (31), SCHNEIDER (63)). Die Verkürzung der Farbstoffpassage an den unteren Extremitäten

und die deutliche Verkürzung der mittleren Kreislaufzeiten sind sichere Kriterien der durch Effortil gesteigerten peripheren Durchblutung.

Aus diesen typischen Effortilwirkungen ergeben sich zwangsläufig therapeutische Konsequenzen. Die auf der einen Seite starke positiv inotrope Wirkung mit deutlicher Zunahme der Förderleistung des Herzens und arteriellem Druckanstieg und die auf der anderen Seite erreichbare deutliche Strömungsbeschleunigung des Blutes machen Effortil zu einem "Kreislaufmittel" von hohem therapeutischem Wert. Bei der Auswahl von Sympathikomimetica sollten wir uns nicht allein von dem Ausmaß sondern in gleicher Weise von der Kreislaufmechanik der Drucksteigerung leiten lassen. Die bei abnormen Regelungsvorgängen des Kreislaufs zu behandelnde Trias-Hypotonie, Hypovolumämie und Hypozirkulation - wird durch Effortil zum Normalen hin beeinflusst und damit der Druckanstieg aus der Sicht der Kreislaufdynamik physiologisch erreicht. Der strömungsbeschleunigende Effekt ist besonders hervorzuheben, da hierdurch die bei abnormen Regelungsvorgängen des Kreislaufs und bei degenerativen Gefäßveränderung im höheren Alter auftretende Strömungsverlangsamung mit Erhöhung der thromboembolischen Gefährdung reduziert werden kann.

4. Arterenol: Häodynamische Umstellungen nach 0,001 Arterenol im.

Die pharmakodynamischen Untersuchungen konnten an 14 herzgesunden Probanden vorgenommen werden (Tab. 4). In der Mehrzahl der Fälle war bereits 1 - 4 Minuten nach Injektion ein deutlicher Druckanstieg zu beobachten, der im Mittel nach etwa 10 Minuten sein Maximum erreicht hatte. Als bemerkenswert ist neben der systolischen Drucksteigerung (+37%) der diastolische Druckanstieg um 26% herauszustellen (Abb.11), wobei es jedoch nicht zu einer Einengung, sondern vielmehr zu einer erheblichen Vergrößerung der Blutdruckamplitude um 59% kam.

Tab. 4

Sphygmographische und photoelektrische Meßergebnisse vor und nach
im.-Injektion von 0,001 Arterenol bei 14 herzgesunden Probanden.

	RRs	RRd	Ampl	pm	Fr	ATZ	ASZ	UFZ	DAZ	Pwg	Vs	Vm	W	E'
1.A.B.	150 200	90 110	40 90	107 149	68 48	325 379	95 87	60 33	35 54	7,9 8,6	58 141	3944 6768	2160 1760	1270 1140
2.G.K.	125 190	70 70	55 120	93 122	65	312	48	42	6	6,8	80	5200	1410	1220
3.C.K.	140 220	90 130	50 90	110 128	76 62	280 274	85 59	40 44	45 15	5,9 8,2	76 89	5776 5518	1540 1840	1260 1790
4.K.W.	120 140	70 90	50 50	91 111	98 85	277 294	51 86	51 48	- 38	6,3 6,4	64 76	6272 6460	1160 1360	1600 1370
5.A.B.	150 180	95 100	35 80	110 134	63 51	332 343	68 95	47 44	21 51	7,3 8,8	59 106	3717 5406	2360 1980	1100 1300
6.W.L.	140 200	90 110	50 90	111 149	69 54	290 307	110 112	75 88	35 34	8,3 9,6	63 116	4347 6264	2260 1890	1380 1400
7.A.S.	140 220	80 110	60 110	106 157	78 60	320 320	60 60	60 58	- 8	8,6 11,7	90 127	7020 8382	1210 1480	1310 1640
8.F.W.	145 210	65 100	80 110	99 147	81 75	300 276	40 68	26 32	14 36	7,3 10,2	123 116	9963 8700	790 1350	1250 1770
9.R.M.	150 170	80 100	70 70	110 150	120 94	220 250	65 62	45 60	22 2	6,2 6,6	74 70	8880 6580	980 1570	2000 1930
10.E.S.	120 180	80 110	40 70	97 140	60 57	315 350	85 76	54 51	31 25	7,2 7,7	46 91	2760 5200	2760 2140	1470 1550
11.A.P.	130 160	85 100	45 60	104 126	69 46	290 325	82 86	52 64	30 22	6,1 6,7	53 70	3660 5220	2260 3110	1500 1390
12.L.S.	135 200	90 115	45 85	109 152	72 70	272 309	85 65	48 46	35 19	6,8 7,5	65 155	4680 10700	1840 920	1250 1100
13.A.E.	170 180	70 100	60 80	96 134	62 53	300 352	80 48	53 48	27 -	7,1 10,2	92 105	5700 5450	1550 2020	1160 1400
14.K.B.	150 175	70 80	80 95	104 120	87 67	280 276	80 79	49 51	31 28	6,1 6,5	94 98	8178 6566	1010 1450	1700 1760
Mittel- werte	158 186	80 102	54 86	105 136	77 65	292 311	76 76	51 51	25 25	7,0 8,4	74 104	5761 6555	1668 1759	1404 1503

LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	KZ	VZ	PZ	AFZ	AZZ
4,8	6,7	16,0	41,3	8,8	7,0	7,0	14,0	16,5	37,0
6,0	7,5	17,0	47,0	10,4	11,2	16,3	27,5	21,5	50,5
4,9	6,8	9,0	13,0	9,0	13,0	8,1	21,1	18,7	40,5
5,2	7,7	19,0	35,2	11,5	8,5	19,0	27,5	23,5	44,5
3,7	7,3	15,3	37,3	6,0	5,0	7,8	12,8	18,0	35,0
5,5	11,8	23,5	51,0	9,3	6,4	9,6	16,0	22,5	51,0
3,0	4,8	21,7	33,7	5,0	6,0	7,2	13,2	13,5	25,8
3,4	4,9	29,8	33,7	6,5	5,5	8,3	13,8	28,0	33,7
5,4	9,8	27,8	43,8	7,5	8,5	10,1	18,6	23,0	41,0
6,7	9,6	40,0	85,0	12,2	8,5	17,5	26,0	45,0	76,0
-	-	-	-	10,0	9,3	9,5	18,8	28,0	44,4
7,1	9,7	27,7	76,0	15,5	9,6	22,4	32,0	44,2	82,0
4,3	6,7	38,5	43,7	8,7	6,0	11,5	17,5	30,5	54,5
6,0	12,0	20,8	48,5	7,4	15,0	29,0	44,0	37,0	52,2
3,8	5,5	15,4	32,8	6,0	5,6	9,9	15,5	12,5	25,4
3,5	5,2	16,5	46,5	7,0	6,5	7,5	14,0	16,5	41,0
5,2	4,1	14,0	26,0	6,5	4,5	6,5	11,0	11,0	24,2
4,0	5,3	19,8	28,0	6,5	5,5	11,1	16,4	18,0	26,0
6,7	6,8	12,5	40,0	10,0	7,5	11,8	19,3	16,4	36,6
6,1	8,3	15,8	35,5	11,8	7,7	11,5	19,2	20,2	45,0
7,0	9,4	28,8	60,0	12,0	8,2	11,3	19,5	32,5	-
7,0	6,8	24,2	56,0	17,0	10,0	20,8	30,8	35,5	68,5
6,5	8,0	27,0	76,0	13,0	7,5	9,8	17,5	26,0	42,0
6,5	9,8	38,0	91,0	20,0	11,5	16,0	27,5	47,0	69,5
5,5	6,6	14,4	22,5	10,3	8,0	11,0	19,0	15,5	22,2
3,8	8,3	13,0	26,6	9,5	8,6	10,7	18,3	16,0	24,5
5,7	10,7	17,4	47,0	4,3	4,5	4,6	9,1	13,0	27,0
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5,1	6,9	20,0	59,4	8,7	7,4	9,3	16,7	20,2	34,1
5,3	8,1	22,9	48,7	11,1	8,8	15,4	24,1	28,8	49,6

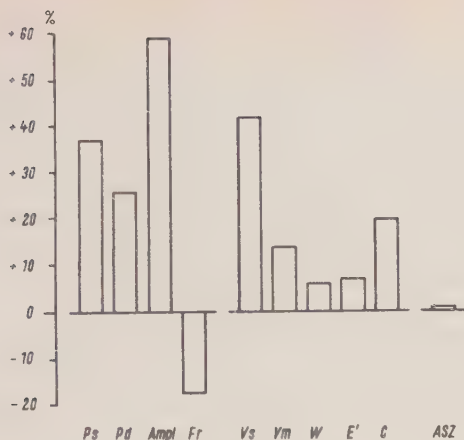


Abb. 11

Prozentuale Änderungen physikalischer Kreislaufgrößen nach im.-Injektion von 0,001 Arterenol bei 14 herzgesunden Probanden.

Der pressorische Effekt des Arterenols zeigt sich am deutlichsten an der Mitteldrucksteigerung von 103 auf 136 mm Hg. Kreislaufmechanisch ist die sympathikomimetisch erreichte symptomatische Hypertonie als Summationseffekt einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und Zunahme des Herzminutenvolumens aufzufassen. Die Vergrößerung des Schlagvolumens um 42% erfolgt zum Teil kompensatorisch bei teilweise ausgeprägt negativer Chronotropie des Arterenol, welches im Mittel zu einer Frequenzabnahme um 18% führte. Die Pulswellengeschwindigkeit war während der Drucksteigerung signifikant verlangsamt. Die Herzkontraktionsphasen verhielten sich uneinheitlich.

Das sich bereits am Verhalten der physikalischen Kreislaufgrößen abzeichnende, gegenüber den bisher besprochenen Sympathikomimetica andersartige pharmakodynamische Wirkungsspektrum finden wir auch, wenn wir die Beeinflussung der kardialen Funktionszeiten untersuchen (Abb. 12). Die ohroxymetrisch registrierten Erscheinungszeiten von Farbstoff (AOZ) und Sauerstoff (LOZ) sind während der durch Arterenol provozierten Hypertonie um 28% bzw. 4% verlängert. Die Wiederaufsättigung im Apnoeversuch

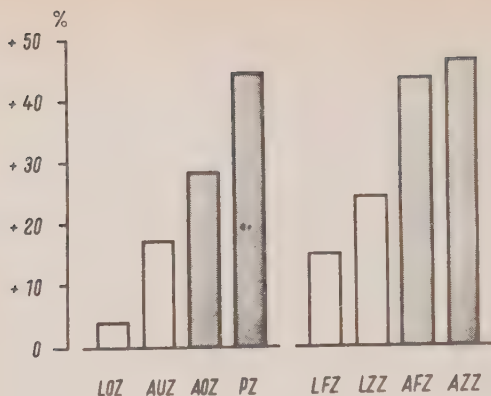


Abb. 12

Prozentuale Änderungen kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten nach im.-Injektion von 0,001 Arterenol bei 14 he gesunden Probanden.

verzögerte sich um 17%, und die zentrale Farbstoffpassage nahm um 44% erheblich zu. Arterenol verursacht somit zentral eine Strömungsverlangsamung. Da wir eine stark verlängerte AOZ bei gering verlängerter LOZ finden, dürfte diese Hypozirkulation vorwiegend im venösen Kreislaufschenkel und venösen Lungenkreislauf zu lokalisieren sein. Vervollständigt wird das einheitliche und den bisher besprochenen Sympathikomimetika in vielem entgegengesetzte pharmakodynamische Wirkungsspektrum durch die Kreislaufzeitbestimmung. Die im Bereich der arteriellen Endstrombahn der oberen und unteren Extremität registrierten Erscheinungszeiten werden in Abhängigkeit von der Meßstrecke signifikant verlängert (Abb.12). Die durchschnittliche Zunahme betrug für die LFZ und LZZ 15 bzw. 24%, für die AFZ und AZZ 43 bzw. 46% der am pharmakologisch unbeeinflussten Kreislauf ermittelten Werte.

Die strömungsverlangsamende Wirkung soll durch Ausschnitte einer Synchronregistrierung von arteriellem Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven demonstriert werden. (Abb.13).

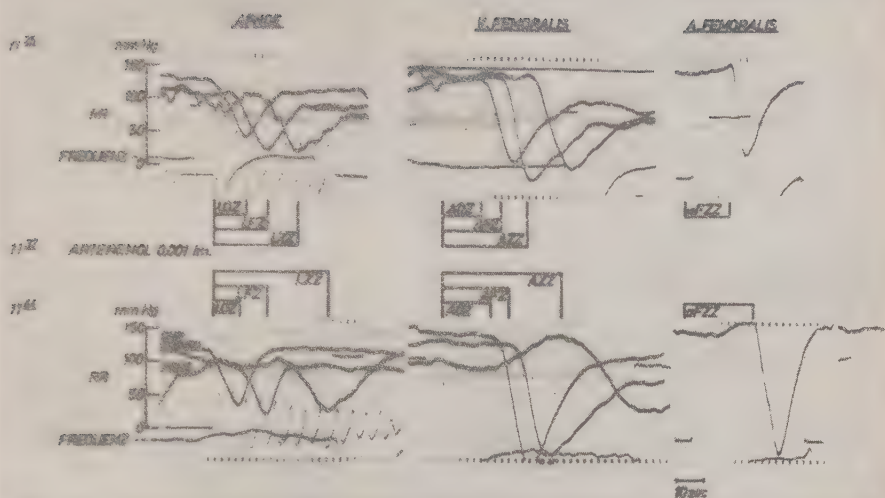


Abb. 13

Arterieller Blutdruck, Herzfrequenz und Indikatorverdünnungskurven vor und nach im.-Injektion von 0,001 Arterenol bei einem 33 Jahre alten herzgesunden Probanden.

LOZ	AUZ	LFZ	LZZ	AOZ	PZ	AFZ	AZZ	aFZZ	PZ	aFZZm	PZm	
11,5	13,5	18,5	29,5	12,5	30,7	20,0	30,0	16,0	15,2	23,0	7,0	vor
												Arterenol
9,0	7,4	18,5	39,7	17,0	32,8	23,2	41,5	23,0	18,7	32,8	9,8	nach

Wir erkennen, wie nach Arterenol die im Apnoeversuch und nach venöser Farbstoffinjektion und der Peripherie registrierten Erscheinungszeiten während des Druckanstieges bei gleichzeitiger Frequenzverlangsamung zunehmen. Eine Verlängerung ähnlichen Ausmaßes findet sich nach Injektion des Farbstoffes in die A.femoralis. So verlängerten sich die aFZZ von 16,0 auf 23,0 sec, während sich die Indikatorpassage an der Zehe von 15,2 auf 18,7 sec verzögerte. Mittlere Kreislaufzeiten und mittlere Passage-Zeiten finden sich gleichermaßen verlängert.

Besprechung der Ergebnisse nach Arterenol.

Arterenol zeichnet sich bei Vergleich mit den anderen von uns analysierten Sympathikomimetica durch das Ausmaß und die Art der Blutdrucksteigerung aus. Hervorzuheben ist der gegenüber Sympatol, Veritol und Effortil stärkere Ausweg des diastolischen Blutdrucks. Wie aus der Literatur zu entnehmen ist, soll die Blutdruckwirkung im Gegensatz zum Adrenalin ausschließlich aus der peripheren Widerstandserhöhung resultieren (HOLTZ (35), LANGEMANN (39), MATTHES (42)). Die blutdrucksteigernde Vasokonstriktion im Bereich der Haut-, Muskel- und Abdominalgefäße (SCHOOP (65), MATTHES (42), HOLTZ (35)) führt zu einer Abnahme der lokalen Durchblutung, wie MOULTON u. Mitarb. (46) an dem verzögerten Abtransport von radioaktiven Isotopen und MATTHES (42) an der Abnahme der lokalen Sauerstoffsättigung und der Hauttemperatur an Ohr und Finger nachweisen konnten. Die regelmäßig zu beobachtende Bradykardie wird vagal-reflektorisch ausgelöst (MATTHES (42), LANGEMANN (39), SCHNEIDER (63), RAAB u. Mitarb. (54)) und ist demnach durch Atropin aufzuheben (KRONEBERG (38)). Das Schlag- und Minutenvolumen wurden von MATTHES (42) und HOLTZ (35) vermindert gefunden, so daß diese Autoren die durch Arterenol provozierte Hypertonie kreislaufmechanisch als Widerstandshochdruck charakterisieren.

Abweichend von diesen Untersuchungsergebnissen einer ausschließlichen symptomatischen Widerstandshypertonie konnten wir neben der zweifellos dominierenden Erhöhung des Gesamtwiderstandes sphygmographisch auch eine Vergrößerung des Schlag- und Minutenvolumens ermitteln, welche außerhalb des methodischen Fehlers liegt. Bereits SCHNEIDER (63) berichtete in einer Reihe von Fällen mit stärkerer diastolischer Drucksteigerung über eine Zunahme der aktiven Blutmenge bei gleichzeitigem Anstieg des Venendruckes. Die starke Vergrößerung des Schlagvolumens wird bei unseren Probanden teilweise durch die vagal-reflektorische Bradykardie mit Verlängerung der diastolischen Füllungsphase und mit Anstieg des

enddiastolischen Ventrikeldruckes verursacht. Die in der Mehrzahl der Fälle unter reflektorischer Bradykardie zu beobachtende Zunahme des Herzminutenvolumens kann jedoch nur durch eine Vergrößerung des venösen Angebotes erklärt werden. Neben der zweifellos im Vordergrund stehenden Widerstandserhöhung muß an der Blutdruckwirkung des Arterenol auch eine Zunahme der Förderleistung des Herzens beteiligt sein. Dies bestätigen neueste Untersuchungen von ROSE u. Mitarb. (61), welche beim Hund nach Noradrenalingaben in der Aorta eine erhebliche Zunahme der Stromstärke fanden, die mit einer Erhöhung des arteriellen Blutdruckes, Zunahme des venösen Angebotes und Abfall des Druckes im linken Vorhof einhergeht.

Im Gegensatz zu RAAB u. Mitarb. (54), die in ihren Untersuchungen eine Verkürzung der Herzkontraktionsphasen fanden, fehlt nach unseren Ergebnissen ebenso wie bei MATTHES (42) jeglicher Anhalt für eine positiv inotrope Wirkung des Arterenol. Ergänzend hierzu können wir auf unsere photometrischen Kreislaufuntersuchungen hinweisen, deren Ergebnis einer signifikanten Verlängerung kardialer Funktionszeiten der Annahme einer positiv inotropen Wirkung widerspricht. Zu ähnlichen Ergebnissen sind SCHNEIDER (63) und MOYER u. Mitarb. (48) mit anderen Indikatoren gekommen. Somit ergibt sich sphygmographisch und photoelektrisch für Arterenol ein einheitliches, den bisher besprochenen Sympathikomimetica entgegengesetztes pharmakodynamisches Wirkungsspektrum mit negativ chronotropem Effekt und zentraler Strömungsverlangsamung.

Noch deutlicher wird der Unterschied zu anderen Sympathikomimetika bei Untersuchungen über die Blutströmung im peripheren Kreislauf. Während wir bei Sympatol, Veritol und Effortil die Drucksteigerung in der Regel mit einer arteriellen Hyperzirkulation kombiniert fanden, war die pressorische Wirkung des Arterenol von einer signifikanten Verlangsamung der Blutströmung begleitet, die für einzelne Kreislaufzeiten bis zu 50% des Ausgangswertes betrug. Die gleichzeitige Verlängerung der photometrisch im arteriellen Endstromgebiet

der Extremitäten bestimmten mittleren Kreislaufzeiten und Passage-Zeiten zeigt, daß unter Arterenol die periphere Durchblutung infolge Vasokonstriktion gedrosselt wird. Die photoelektrischen Meßergebnisse einer Abnahme der lokalen Durchblutung finden sich in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von MATTHES (42) sowie MOULTON u. Mitarb. (46) und bestätigen die Richtigkeit des sphgmographisch nachgewiesenen Anstieges des peripheren Widerstandes.

Damit sind wesentliche, therapeutisch zu berücksichtigende Abweichungen des pharmakodynamischen Wirkungsspektrums des Arterenol von den vorbesprochenen Sympathikomimetika herausgestellt. Während wir den pressorischen Effekt von Sympatol, Veratol und Effortil wegen des gleichzeitig positiv inotropen Effekts, der Zunahme des Schlag- und Minutenvolumens bei kompensatorischer Erniedrigung des peripheren Widerstandes und der arteriellen Strömungsbeschleunigung als physiologisch bezeichnet haben, wird mit Arterenol der Druckanstieg unphysiologisch erreicht, da wesentliche hämodynamische Parameter wie der periphere Widerstand und die Strömungsgeschwindigkeit in einer Weise verändert werden, daß hieraus eine Abnahme der peripheren Durchblutung resultiert. Die auf Grund des unterschiedlichen pharmakodynamischen Wirkungsspektrums sympathikomimetischer Pharmaka bestehenden therapeutischen Möglichkeiten sollten nicht unausgenutzt bleiben und zu einer sorgfältigen Indikationsstellung zwingen, welche nicht nur den pressorischen Effekt dieser "Kreislaufmittel", sondern die zu behandelnde Trias - Hypotonie, Hypovolumämie und Hypozirkulation - berücksichtigt.

Das gilt in besonderem Maße für das Arterenol, bei dessen Anwendung die arterielle Hypozirkulation pathophysiologische Bedeutung gewinnt. So kann es beispielsweise nicht gleichgültig sein, ob bei einem Kranken mit arterieller Verschlusskrankheit die Pharmakotherapie der Hypotonie die Blutströmung beschleunigt oder verlangsamt. In Fällen, bei denen mit anderen Sympathikomimetika ein therapeutisch zufriedenstellender pressorischer Effekt erreicht werden kann, sollte Arterenol wegen seiner strömungsverlangsamenden Wirkung and der

hierdurch erhöhten thromboembolischen Gefährdung dieser Kranken nicht angewandt werden. Die bei Patienten mit eingeschränkter kardialer Leistungsbreite bestehenden Kontraindikationen können wir unter Hinweis auf die Veränderungen kardialer Funktionszeiten nur bestätigen.

Zusammenfassung

In 60 pharmakodynamischen Versuchen wurde mit sphymographischen und photoelektrischen Meßmethoden das hämodynamische Wirkungsspektrum der Sympathikomimetika Sympatol, Veritol, Effortil und Arterenol im arteriellen und venösen Kreislauf untersucht. Hierbei sollte vor allem das Verhalten der Blutströmung während der symptomatischen Hypertonie analysiert werden. Die Ergebnisse sphymographischer Kreislaufanalysen lassen die durch Sympatol, Veritol und Effortil ausgelöste Blutdrucksteigerung kreislaufmechanisch als vorwiegenden Volumenhochdruck, den Blutdruckanstieg nach Arterenol als Widerstandshochdruck charakterisieren. Diese unterschiedliche Pharmakodynamik zeigt sich noch deutlicher am Verhalten der Blutströmung, welche durch photoelektrische Bestimmung von Erscheinungszeiten verfolgt werden konnte. In der ersten Gruppe war in der Regel eine Verkürzung, bei Arterenol eine Verlängerung kardialer Funktionszeiten und Kreislaufzeiten zu beobachten. Die nach peripherer arterieller Farbstoffinjektion bestimmten mittleren Kreislaufzeiten und Passagezeiten zeigen, daß Arterenol eine Abnahme, die übrigen Sympathikomimetika doch eine Zunahme der peripheren Durchblutung verursachen. Diese Veränderungen der Blutströmung - sei es Beschleunigung oder Verlangsamung - liegen meist innerhalb der Variationsbreite des Physiologischen, so daß pathophysiologisch wertbere Extremwerte meist nicht erreicht werden. Weiterhin ist im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen einschränkend darauf hinzuweisen, daß die Untersuchungen über die Kreislaufzeiten nur in den Gefäßgebieten der Extremitäten vorgenommen worden sind, deren normale Durchblutung im Dienste der Regulation der Hämodynamik lebenswichtiger Organe, welche in unseren Untersuchungen nicht analysiert worden ist, stärkeren Schwankungen unterworfen ist. Wir glauben jedoch, daß trotz dieser Einschränkungen, die vorgelegten Ergebnisse der Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutströmung im arteriellen und venösen Kreislauf eine Erweiterung unserer Kenntnisse über das pharmakodynamische Wirkungsspektrum sympathikomimetischer Substanzen ermöglichen.

Die bei Anwendung verschiedener Sympathikomimetika gegensätzliche Beeinflussung der Blutströmung und lokalen Durchblutung sollten in der Pharmakotherapie des Kreislaufs berücksichtigt werden. Wenn sich die zu behandelnden abnormen Regelungsvorgänge des Kreislaufs in der Mehrzahl der Fälle durch die Trias - Hypotonie, Hypovolumämie und Hypozirkulation - zu erkennen geben, so wird das pressorisch wirksame Sympathikomimetikum am meisten Aussicht auf Erfolg haben, welches auch gleichzeitig die Hypovolumämie und die Hypozirkulation günstig beeinflußt.

Literaturnachweis.

1. Aldrich, T.B.
Amer.J.Physiol. 5,457, 7,359 (1901/02)
2. Aschenbrenner u. Cudas Thompson
Zschr. Klin. Med. 133, 483-502 (1938)
3. Bachmann, K.
Arch. Kreislauff. 33, 225-289 (1960)
4. Bachmann, K.
Arzneimittelforsch.: im Druck
5. Baumann, H. u. H.Flecken
Klin.Wschr. 11, 24, 1033 (1932)
6. Berg,W., Delius E.Raether u. W.Simon
Ther. Gegenw. 2, 48-55 (1951)
7. Blumberger, K.
Arch. Kreislauff. 6, 203 (1940)
8. Blumberger, K.
Klin.Wschr. 20, 681-685, 708-711 (1941)
9. Bock, H.E. , W.Hahn u.H.Widmann
Zschr. f.Klin.Med. 138, 4/5, 551-567 (1940)
10. Böger, Deppe u. K.Weizler
Naun.Schmied.Arch. 189/480 (1938)
11. Dollini, Addarii u. Mitarb.
Bull.Sci.med.Fasc. 3 (1941)
12. Dolt,W. u. H.W.Knipping
Ther. Gegenw. 92, 47-52 (1955)
13. Dolt,W. u. L.Wullen
Münch.Med.Wschr. 26, 1315-1320 (1951)
14. Doucke,H. u. K.Brecht
Dtsch.Med.Wschr. 562 (1952)
15. Brömser,Ph. u. C.F.Ranke
Z.Biol.- 90, 467 (1950)
16. Constantini,E. Zit.b.Giamberadino D.
Fol. Cardiol. 5, 314 (1946)
17. Curti,A. u. A.Sita
Fol. Cardiol. 5, 314 (1946)
18. Dakin,H.D.
Proc.Roy.Soc. Cond.E. 76, 491 (1905)
19. Domenjoz u. Fleisch
Arch. exper.Path. 192, 645 (1959)
195, 604 (1940)
20. Eichler
Arch. exper.Path. 429 (1957)

21. v.Euler,U.
Noradrenaline CC.Thomas Springfield III. (1956)
22. v.Euler,U. u.G.Liljestrand
Skand.Arch.Physiol. 55,1 (1929)
23. v.Euler,U. u.G.Liljestrand
Acta physiol.Scand. 12, 462 (1943)
24. Fischberg, Hitzig u.King
Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 30, 651 (1933)
25. Franke,H.
Klin.Wschr. 48, 1695 (1938)
Fschr,Ther. 14,2,80 (1938)
26. v.Fürth,O.
Zschr. physiol.Chem. 24, 142 (1898)
27. Gisinger,E. , G.Grabner u.F.Kaindl
Klin.Med. 10,125-133 (1955)
28. Gollwitzer-Meier Kl. u. Chr.Kroetz
Klin.Wschr. 18,869-873 (1939)
29. Hammerl,H. u. A.Mostbeck
Klin.Med. 4,168-175 (1951)
30. Heymans,C. u.F.Bayless
Arch.int.Ther. 56, 3/4, 319-326 (1937)
31. Hildebrand,K.H. , A.Block u.J.Jakobi
Dtsch.Med.Wschr. 37, 1225-1229 (1950)
32. Hitzig,W.
Proc.Soc.exper.Biol.a.Med. 31,935 (1934)
33. Hochrein,M. u. J.Keller
Naun.Schmied.Arch. 156, 37 (1930)
34. Holldack,K.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 198, 71 (1952)
35. Holtz,P.
Dtsch.Med.Wschr. 80, 2-6 (1955)
36. Klepzig,H. , H.Meindell u.W.Berg
Med.Welt 20, 422-423 (1951)
37. Kramer,K.
Z.Biol. 96,61 (1935)
38. Kroneberg,G.
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 208, 169 (1949)
40. Matthes,K.
Ber. Biol. 92, 295 (1936)

41. Matthes K.
"Kreislaufuntersuchungen am Menschen mit fortlaufend
registrierenden Methoden"
Gg.Thieme Verl. Stuttgart (1951)
42. Mertens
Nachr.d.Ges.f.Med.Wiss. Göttingen 261 (1935)
43. Meyer, F.
Verh.Dtsch.Ges.Kreislauff. 11.Tagg. 314 (1938)
44. Meyer, F. u. W. Spiegelhoff
Klin.Wschr. 16,39, 1342-1345 (1937)
45. Meyer, F. u. W. Spiegelhoff
Arch. exper.Path.u.Pharmak. 190, 256 (1938)
46. Moulton, Spencer u. Willoughby
Brit. Heart J. 20, 224-228 (1958)
47. Mosco, D.
Klin.Wschr. 20,1, 596-599 (1941)
48. Moyer, Skelton u. Mills
Amer. J. Med. 330 (1953)
49. Mügge, H.
Klin.Wschr. 16,36, 1241-1243 (1937)
50. Oberdisse, K.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 46, 262 (1941)
51. Oliver, G. u. E.B. Schäfer
J.Physiol. 18, 230 (1895)
52. Parade
Klin.Wschr. 17, 479-482 (1938)
53. Pohle, F. u. H. Sarre
Arch. exper. Path. 196, 408-430 (1940)
54. Raab, Paula e Silva, u. Starcheska
Cardiologa 37, 358 (1958)
55. Rein, H.
Klin.Wschr. 16, 700-702 (1937)
Arch.exper.Path.u.Pharmak. 187,6, 617-646 (1937)
56. Rein, H.
Arch. klin. Chir. 189, 302-320 (1937)
57. Reindell, H., Baurhenn u. v.Braunbehrends
Zschr.Klin.Med. 135, 347-362 (1938)
58. Riechert u. Guldin
Arch. exper. Path. 200, 244-257 (1942/43)
59. Riechert u. Schmieder
Arch. exper. Path. 198, 121 (1941)
60. Rödiger u. Wegemer
Zschr.f.ges.exper.Med. 108, 472 (1940)

61. Rose, J.C. , P.A. Kot, J.N. Cohn, E.D. Freis u.G.E.Eckert
Symposion on Angiotensin, Amer.Heart Ass.,
New York 1962, S. 247-252
62. Sarre, H. u. Herzig
Klin.Wschr. 24/25, 321-328 (1946/47)
63. Schneider, K.W.
Arch. Kreislauff. 25, 1-101 (1957)
64. Schöndorf, Th.
Münch. Med. Wschr. 85, 333-355 (1948)
65. Schoop, W. in M.Ratschow "Angiologie"
Gg. Thieme Verl. Stuttgart (1959)
66. Scymonowicz, W. u. N. Cybulski
J.Ber.d.Tierchemie 25, 379 (1895)
67. Spitzbarth, H.
Med.Klin. 50, 1593-1595 (1950)
68. Stabilini u. Monti
Arch.Pat.e.Clin.Med. 26, 259 (1946)
69. Stolz
Ber.Dtsch.Chem.Ges. 37, 4149 (1904)
70. Takamine, J.
J.Physiol. 27 Proc. 29 (1901/02)
71. Trendelenburg, P.
Dtsch.Med.Wschr. 47,II, 1987 (1930)
72. Unna, K.
Arch.Exper.Path.u.Pharmak. 213, 207-254 (1951)
73. Winternitz, M. , J.Deutsch u.Z.Brüll
Med.Klin. 986 (1951)
74. Wollheim, E.
Z.Klin.Med. 116, 269 (1951)
75. Wollheim, E.
Cardiologa 20,6 (1952)
76. Zickgraf, H.
Ärztl.Forsch. 5/I, 246-252 (1953)
77. Zipf, K.
Klin.Wschr. 16,39, 1340-1342 (1937)

Lebenslauf

Am 14.8.1936 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr.med. Ulrich Heynen und seiner Frau Ruth, geb.Biedermann, in Lauban in Schlesien geboren. Vom Herbst 1942 an besuchte ich die ersten beiden Klassen der dortigen Volksschule. Der weitere Schulbesuch wurde durch die Flucht im Frühjahr 1945 unterbrochen, welche meine Eltern, meinen Bruder und mich nach Bad Harzburg in Niedersachsen führte. Nach Wiederaufnahme des allgemeinen Lehrbetriebes besuchte ich dort die Volksschule und wechselte dann nach insgesamt 4 Klassen auf die Oberschule in Bad Harzburg über, die ich 9 Jahre ohne Unterbrechung bis zum Abitur im März 1956 besuchte.

Im Mai 1956 immatrikulierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen, wo ich auch nach 5 Semestern die Medizinische Vorprüfung im Juli 1958 bestand. Mein klinisches Studium absolvierte ich mit Ausnahme der Wintersemester 1958/59 (in Innsbruck) und 1959/60 (in München) ebenfalls in Erlangen, wo ich im Dezember 1961 das Staatsexamen ablegte. Seit dem 19.2.1962 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen tätig.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN